

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

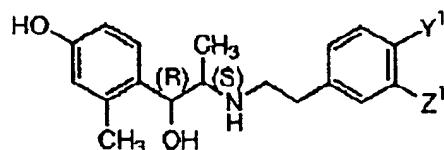
**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 10152460
 PUBLICATION DATE : 09-06-98

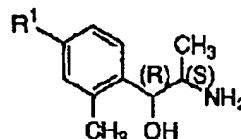
APPLICATION DATE : 21-11-96
 APPLICATION NUMBER : 08351762



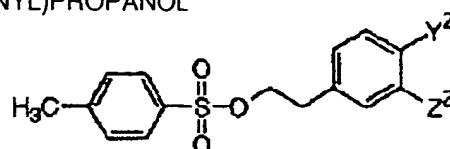
APPLICANT : KISSEI PHARMACEUT CO LTD;

INVENTOR : MURANAKA HIDEYUKI;

INT.CL. : C07C217/60 A61K 31/135 A61K 31/135
 A61K 31/135 A61K 31/335
 C07D319/06 C07D521/00 // C07M 7:00



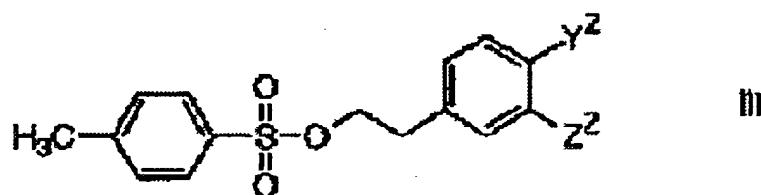
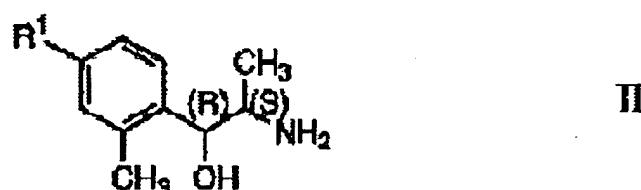
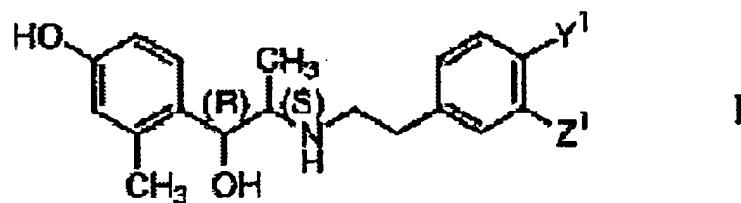
TITLE : 2-AMINO-1-(4-HYDROXY-2-METHYLPHENYL)PROPANOL
 DERIVATIVE



ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound having strongly and selectively stimulating actions on β_2 -adrenaline receptor, capable of alleviating load to heart such as tachycardia, useful for a medicine such as an inhibitor for threatened abortion/premature birth, a bronchodilator, a pain remitting agent for calculus of urinary tract and a promoter of discharge of stone.

SOLUTION: This compound is shown by formula I {one of Y¹ and Z¹ is a group of the formula O-A-R [A is a lower alkylene or lower alkenylene; R is a hydroxyl group, a lower alkoxy, an aralkyloxy, a (hydroxyl group- substituted) phenyl or a heterocyclic group] and the other is H; (R) and (S) are each a carbon atom in R- and S-configuration}. The compound of formula I is obtained, for example, by reacting an amine compound of formula II [R⁴ is a (protected) hydroxyl group] with a compound of formula III {one of Y² and Z² is a group of the formula O-A-R⁰ [R⁰ is a lower alkoxy, an aralkyloxy, a (substituted) phenyl or a heterocyclic group] and the other is H}, optionally removing the protecting group of the hydroxyl group and hydrolyzing.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO



JP10152460

2-AMINO-1-(4-HYDROXY-2-METHYLPHENYL)PROPANOL DERIVATIVE
KISSEI PHARMACEUT CO LTD

Inventor(s): ; KITAZAWA MAKIO ; OKAZAKI KOSUKE ; TAMAI TETSUO ; SAITO MASARU ; TANAKA NOBUYUKI ; KOBAYASHI HIROAKI ; KIKUCHI TAKESHI ; MURANAKA HIDEYUKI

Application No. 08351762, **Filed** 19961121, **Published** 19980609

Abstract: PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound having strongly and selectively stimulating actions on β_2 -adrenaline receptor, capable of alleviating load to heart such as tachycardia, useful for a medicine such as an inhibitor for threatened abortion/premature birth, a bronchodilator, a pain remitting agent for calculosis of urinary tract and a promoter of discharge of stone.

SOLUTION: This compound is shown by formula I {one of Y^1 and Z^1 is a group of the formula O-A-R [A is a lower alkylene or lower alkenylene; R is a hydroxyl group, a lower alkoxy, an aralkyloxy, a (hydroxyl group- substituted) phenyl or a heterocyclic group] and the other is H; (R) and (S) are each a carbon atom in R- and S-configuration}. The compound of formula I is obtained, for example, by reacting an amine compound of formula II [R^4 is a (protected) hydroxyl group] with a compound of formula III {one of Y^2 and Z^2 is a group of the formula O-A-R⁰ { R^0 is a lower alkoxy, an aralkyloxy, a

(substituted) phenyl or a heterocyclic group} and the other is H}, optionally removing the protecting group of the hydroxyl group and hydrolyzing.

Int'l Class: C07C21760; A61K031135 A61K031135 A61K031135 A61K031335 C07D31906
C07D52100 C07M00700

MicroPatent Reference Number: 000152383

COPYRIGHT: (C) 1998JPO

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-152460

(43)公開日 平成10年(1998)6月9日

(51)Int.Cl.
C 07 C 217/60
A 61 K 31/135
31/335

識別記号
ABN
ACV
AEE
ACF

F I
C 07 C 217/60
A 61 K 31/135
31/335

ABN
ACV
AEE
ACF

審査請求 未請求 請求項の数1 書面 (全10頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平8-351762

(22)出願日 平成8年(1996)11月21日

(71)出願人 000104560

キッセイ薬品工業株式会社
長野県松本市芳野19番48号

(72)発明者 北澤 牧雄
長野県松本市寿北2-2-6

(72)発明者 岡崎 浩輔
長野県南安曇郡三郷村明盛152-8

(72)発明者 玉井 哲郎
長野県南安曇郡高町大字柏原1057-8
ティハイム柏原101

(72)発明者 斎藤 勝
長野県南安曇郡豊科町大字豊科4941-21サ
ンガーデンほなみA-101

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 2-アミノ-1-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)プロパンール誘導体

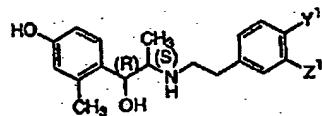
(57)【要約】

学的に許容される塩。

【課題】強力かつ選択性的な β_2 -アドレナリン受容体刺激作用を有する新規な2-アミノ-1-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)プロパンール誘導体を提供する。

【解決手段】切迫流・早産防止剤、気管支拡張剤等の医薬品として有用な、一般式

【化1】

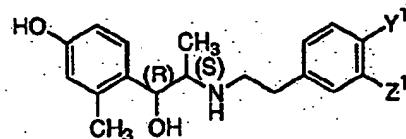


[Y₁、Z₁は一方が一般式-O-A-R (Aはアルキレン基、アルケニレン基、Rは水酸基、アルコキシ基、アルアルキルオキシ基、置換基として水酸基を有してもよいフェニル基または複素環基)で表される基であり、他方が水素原子であり、(R)、(S)が付された炭素原子はそれぞれR配置、S配置の炭素原子を示す]で表される2-アミノ-1-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)プロパンール誘導体およびそれらの薬理

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

【化1】



【式中のY¹およびZ¹はどちらか一方が一般式-O-A-R（式中のAは低級アルキレン基または低級アルケニレン基であり、Rは水酸基、低級アルコキシ基、アルアルキルオキシ基、置換基として水酸基を有していてもよいフェニル基または環内に窒素原子、酸素原子を1乃至2個含む5～7員環の複素環基である）で表される基であり、他方が水素原子であり、（R）が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示し、（S）が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す】で表される2-アミノ-1-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)プロパノール誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

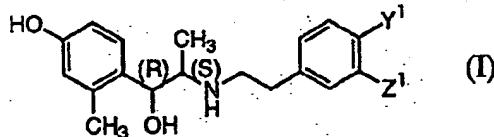
【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬品として有用である新規な2-アミノ-1-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)プロパノール誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩に関するものである。

【0002】さらに詳しく述べれば、本発明は強力かつ選択性的な $\beta_{1\alpha}$ -アドレナリン受容体刺激作用を有することにより、頸脈等の心臓への負担が軽減された切迫流・早産防止剤、気管支拡張剤、尿路結石症の疼痛緩解剤および排石促進剤等の医薬品として有用な、一般式

【0003】

【化2】



【0004】【式中のY¹およびZ¹はどちらか一方が一般式-O-A-R（式中のAは低級アルキレン基または低級アルケニレン基であり、Rは水酸基、低級アルコキシ基、アルアルキルオキシ基、置換基として水酸基を有していてもよいフェニル基または環内に窒素原子、酸素原子を1乃至2個含む5～7員環の複素環基である）で表される基であり、他方が水素原子であり、（R）が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示し、（S）が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す】で表される2-アミノ-1-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)プロパノール誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩に関するものである。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、 $\beta_{1\alpha}$ -アドレナリン受容体刺激作用に比し強い $\beta_{1\alpha}$ -アドレナリン受容体刺激作用を有することにより、頸脈等の心臓への負担が軽減された切迫流・早産防止剤、気管支拡張剤、尿路結石症の疼痛緩解剤および排石促進剤等の医薬品として有用である新規な化合物を提供することである。

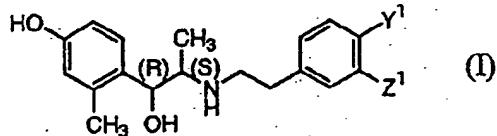
【0006】

【発明の実施の形態】本発明者らは、優れた $\beta_{1\alpha}$ -アドレナリン受容体刺激薬を見出すべく銳意研究した結果、前記一般式(I)で表されるある種の2-アミノ-1-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)プロパノール誘導体が強力かつ選択性的な $\beta_{1\alpha}$ -アドレナリン受容体刺激作用を有しており、 $\beta_{1\alpha}$ -アドレナリン受容体刺激薬として非常に有用であるという知見を得、本発明を成すに至った。

【0007】本発明は選択性的な $\beta_{1\alpha}$ -アドレナリン受容体刺激作用を有する、一般式

【0008】

【化3】



【0009】【式中のY¹およびZ¹はどちらか一方が一般式-O-A-R（式中のAは低級アルキレン基または低級アルケニレン基であり、Rは水酸基、低級アルコキシ基、アルアルキルオキシ基、置換基として水酸基を有していてもよいフェニル基または環内に窒素原子、酸素原子を1乃至2個含む5～7員環の複素環基である）で表される基であり、他方が水素原子であり、（R）が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示し、（S）が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す】で表される2-アミノ-1-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)プロパノール誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩に関するものである。

【0010】本発明の前記一般式(I)で表される化合物において、低級アルキレン基とはメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ベンタメチレン基、ヘキサメチレン基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいい、低級アルケニレン基とはビニレン基、プロペニレン基、ブチニレン基、ベンテニレン基、ヘキセニレン基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニレン基をいい、低級アルコキシ基とはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいい、アルアルキルオキシ基とはフェニル基、ナフチル基等のアリール基を有する前記低級アルコキシ基をいい、環内に窒

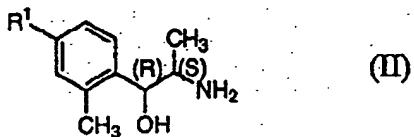
素原子、酸素原子を1乃至2個含む5~7員環の複素環基とはテトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、1,3-ジオキソラニル基、ピリジル基等の脂肪族または芳香族複素環基をいう。

【0011】本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、以下のようにして製造することができる。

【0012】例えば、一般式

【0013】

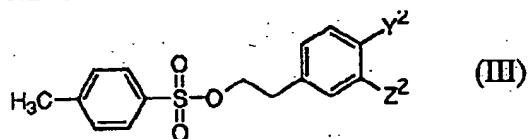
【化4】



【0014】(式中のR¹は保護基を有していてもよい水酸基であり、(R)が付された炭素原子および(S)が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ)で表されるアミン化合物と、一般式

【0015】

【化5】

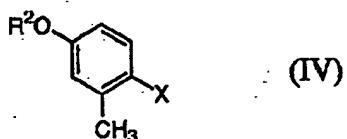


【0016】【式中のY¹およびZ¹はどちらか一方が一般式-O-A-R^v(式中のR^vは低級アルコキシ基、アルアルキルオキシ基、置換基として保護された水酸基を有していてもよいフェニル基または環内に窒素原子、酸素原子を1乃至2個含む5~7員環の複素環基であり、Aは前記と同じ意味をもつ)で表される基であり、他方が水素原子である]で表される化合物を反応させ、必要に応じ、常法に従い水酸基の保護基を除去した後、所望により加水分解することにより製造することができる。

【0017】前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式(II)で表されるアミン化合物は、一般式

【0018】

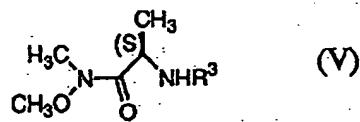
【化6】



【0019】(式中のR¹は水酸基の保護基であり、Xはハロゲン原子である)で表される化合物をブチルリチウム等の塩基と反応させた後、一般式

【0020】

【化7】

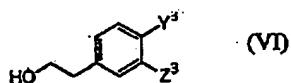


【0021】(式中のR¹はアミノ基の保護基であり、(S)が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を反応させ、カルボニル基を水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いて還元した後、常法に従いアミノ基の保護基を除去した後、所望により水酸基の保護基を除去することにより製造することができる。

【0022】前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式(III)で表される化合物は、一般式

【0023】

【化8】



【0024】(式中のY¹およびZ¹はどちらか一方が水酸基であり、他方が水素原子である)で表される化合物と、一般式

【0025】X-A-R^v (VII)

【0026】(式中のA) R^vおよびXは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を炭酸カリウム等の塩基の存在下に反応させた後、常法に従いロートルエンスルホニル基を導入することにより製造することができる。

【0027】前記製造方法において用いられる前記一般式(IV)、(V)、(VI)および(VII)で表される化合物は市販されている試薬を購入するか、慣用の合成手段を用いて製造することにより容易に入手することができる。

【0028】本発明の前記一般式(I)で表される2-アミノ-1-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)プロパンール誘導体は、常法によりその薬理学的に許容される塩とすることができます。このような塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸との酸付加塩、キ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ロートルエンスルホン酸、アロビオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩を挙げることができる。

【0029】前記製造方法により得られる本発明の化合物およびそれらの塩は、慣用の分離手段である分別再結晶法、カラムクロマトグラフィーを用いた精製方法、溶媒抽出法等により容易に単離精製することができる。

【0030】本発明の化合物には水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

【0031】本発明の前記一般式(I)で表される化合

物において、不飽和結合を有する化合物にはE体、Z体の2種類の幾何異性体が存在するが、本発明においては何れの幾何異性体を使用してもよい。

【0032】本発明の前記一般式(I)で表される化合物のうち、不斉炭素を有する化合物には、その不斉炭素上の配置がR配置の化合物とS配置の化合物の2種類の光学異性体が存在するが、本発明においてはいずれの異性体を使用してもよく、それらの異性体の混合物であっても構わない。

【0033】本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、通常行われるラットの摘出妊娠子宮を用いたin vitroの $\beta_{1\alpha}$ -アドレナリン受容体刺激作用測定試験において、概ね $1.0 \times 10^{-8} - 8.0 \times 10^{-8}$ モル濃度で子宮平滑筋の自動運動を50%抑制させる作用(EC₅₀値)を示した。例えば、(1R, 2S)-2-[(2-[4-(2-ベンジルオキシエトキシ)フェニル]エチル)アミノ]-1-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)プロパン-1-オールのEC₅₀値は 1.13×10^{-8} モル濃度であった。

【0034】このように、本発明の化合物は非常に強い $\beta_{1\alpha}$ -アドレナリン受容体刺激作用を有する化合物である。

【0035】また、本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、通常行われるラットの摘出心房を用いたin vitroの $\beta_{1\alpha}$ -アドレナリン受容体刺激作用測定試験において、 $\beta_{1\alpha}$ -アドレナリン受容体刺激作用測定試験でEC₅₀値を示す用量では心拍数には特に影響を与えたなかった。例えば、(1R, 2S)-2-[(2-[4-(2-ベンジルオキシエトキシ)フェニル]エチル)アミノ]-1-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)プロパン-1-オールは、 1.0×10^{-8} モル濃度において心拍数を毎分約2回増加させる程度であり、その増加率は1%以下であった。

【0036】このように、本発明の化合物は $\beta_{1\alpha}$ -アドレナリン受容体刺激作用が非常に強く、かつ $\beta_{1\alpha}$ -アドレナリン受容体刺激作用が極めて弱いため、 $\beta_{1\alpha}$ -アドレナリン受容体刺激作用による頻脈等の心臓への負担が軽減された、医薬品として非常に有用性の高い $\beta_{1\alpha}$ -アドレナリン受容体刺激薬である。

【0037】本発明の化合物は選択性な $\beta_{1\alpha}$ -アドレナリン受容体刺激作用を有しており、切迫流・早産防止剤、気管支拡張剤、尿路結石症の疼痛緩解または排石促進剤等の医薬品として有用な化合物である。

【0038】本発明の前記一般式(I)で表される2-アミノ-1-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)プロパノール誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩を実際の治療に用いる場合、適当な医薬品製剤、例えば、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤等の医薬品製剤として経口的または非経口的に投与される。これらの医薬品製剤は一般に用いられる製剤用の

担体、賦形剤等を用い、通常行われる製剤学的方法により調製することができる。

【0039】その投与量は対象となる患者の年齢、性別、体重、症状の度合い等によって適宜決定されるが、経口投与の場合、概ね成人1日当たり1~1000mg、非経口投与の場合、概ね成人1日当たり0.01~100mgの範囲内で一回または数回に分けて投与される。

【0040】本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。なお、参考例および実施例中の化合物の融点は全て未補正である。

【0041】

【実施例】

参考例1

(1R, 2S)-2-アミノ-1-(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)プロパン-1-オール
ベンジル=4-ブロモ-3-メチルフェニル=エーテル44.3gをテトラヒドロフラン500mlに溶かし、-78°C、アルゴン雰囲気搅拌下に1.69モル濃度n-ブチルリチウムヘキサン溶液98.6mlを加え、1時間反応させた後、(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-N-メトキシ-N-メチルプロピオンアミド16.1gを加え、2時間かけて-10°Cまで昇温した。反応液を氷冷搅拌下、飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/0/1)で精製し、油状の(S)-4'-ベンジルオキシ-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2'-メチルプロピオフェノン15.8gを得た。

【0042】IR(neat): 3423, 1713, 1680 cm⁻¹

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.30(3H, d, J=7.1Hz), 1.46(9H, s), 2.50(3H, s), 5.05-5.25(3H, m), 5.50-5.60(1H, m), 6.80-6.90(2H, m), 7.30-7.45(5H, m), 7.73(1H, d, J=8.5Hz)

比旋光度: [α]_D²⁵ = +12.5° (c = 0.96, MeOH)

【0043】(S)-4'-ベンジルオキシ-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2'-メチルプロピオフェノン13.3gを塩化メチレン130mlに溶かし、氷冷搅拌下にトリフルオロ酢酸6.5mlの塩化メチレン6.5ml溶液を加え、室温下に30分間反応させた。反応液を減圧下に濃縮後、残留物をメタノール260mlに落かし、氷冷搅拌下に水素化ホウ素ナトリウ

ム6.8gを加え、室温下に12時間反応させた。反応液を減圧下に濃縮後、残留物に水を加え、析出結晶をろ取り、融点104~107°Cの(1R, 2S)-2-アミノ-1-(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)プロパン-1-オール7.5gを得た。

【0044】IR(KBr) : 3353, 3283 cm⁻¹

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 0.91(3H, d, J=6.4Hz), 1.29(2H, br), 2.27(3H, s), 2.80-2.90(1H, m), 4.45(1H, d, J=4.7Hz), 4.89(1H, brs), 5.07(2H, s), 6.78(1H, d, J=2.6Hz), 6.83(1H, dd, J=8.4, 2.6Hz), 7.25-7.50(6H, m)

比旋光度: [α]_D²⁵ = -10.3° (c = 1.00, MeOH)

【0045】参考例2

2-[4-(2-ベンジルオキシエトキシ)フェニル]エタノール
2-ベンジルオキシエタノール4.0mLを塩化メチレン145mLに溶かし、室温攪拌下に四臭化炭素14.0gを加えた後、トリフェニルホスフィン8.84gを5分間かけて加え、1時間反応させた。反応液にヘキサン450mLを加え、不溶物をろ去り、ろ液を減圧下に濃縮し、残留物にヘキサン200mLを加え、再び不溶物をろ去した。ろ液を減圧下に濃縮後、残留物をアミノプロピル化シリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン)で精製し、油状のベンジル=2-ブロモエチル=エーテル4.84gを得た。

【0046】¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 3.49(2H, d, J=6.2Hz), 3.79(2H, d, J=6.2Hz), 4.59(2H, s), 7.25-7.40(5H, m)

【0047】4-ヒドロキシフェニチルアルコール2.83gをアセトン50mLに溶かし、炭酸カリウム3.11gおよびベンジル=2-ブロモエチル=エーテル4.84gのアセトン50mL溶液を加え、23時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮後、残留物をN,N-ジメチルホルムアミド100mLに溶かし、120°C攪拌下に2時間反応させた。冷後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮後、残留物をアミノプロピル化シリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、油状の2-[4-(2-ベンジルオキシエトキシ)フェニル]エタノール4.48gを得た。

【0048】¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.33(1H, t, J=6.0Hz), 2.81(2H, t, J=6.6Hz), 3.75-3.90(4

H, m), 4.10-4.20(2H, m), 4.63(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.7Hz), 7.13(2H, d, J=8.7Hz), 7.20-7.40(5H, m)

【0049】参考例3

ベンジル=2-ブロモエチル=エーテルの代わりに対応するハロゲン誘導体を用いて、参考例2と同様の方法により下記の化合物を得た。

【0050】2-[3-(5-ベンジルオキシペンチルオキシ)フェニル]エタノール

【0051】油状

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.38(1H, t, J=6.5Hz), 1.50-1.90(6H, m), 2.84(2H, t, J=6.5Hz), 3.50(2H, t, J=6.5Hz), 3.85(2H, q, J=6.5Hz), 3.95(2H, t, J=6.5Hz), 4.50(2H, s), 6.70-6.85(3H, m), 7.15-7.40(6H, m)

【0052】2-[3-(4-ベンジルオキシブロキシ)フェニル]エタノール

【0053】油状

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.39(1H, br), 1.75-1.95(4H, m), 2.84(2H, t, J=6.5Hz), 3.55(2H, t, J=6.2Hz), 3.85(2H, t, J=6.5Hz), 3.97(2H, t, J=6.2Hz), 4.52(2H, s), 6.70-6.85(3H, m), 7.15-7.40(6H, m)

【0054】2-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]エタノール

【0055】油状

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.43(1H, t, J=6.0Hz), 2.75-2.85(2H, m), 3.45(3H, s), 3.75(2H, t, J=4.7Hz), 3.80-3.90(2H, m), 4.11(2H, t, J=4.7Hz), 6.89(2H, d, J=8.7Hz), 7.14(2H, d, J=8.7Hz)

【0056】2-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]エタノール

【0057】油状

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.25(3H, t, J=7.0Hz), 1.50(1H, brs), 2.75-2.85(2H, m), 3.61(2H, q, J=7.0Hz), 3.75-3.90(4H, m), 4.11(2H, t, J=4.9Hz), 6.88(2H, d, J=8.7Hz), 7.13(2H, d, J=8.7Hz)

【0058】(E)-2-(4-シンナミルオキシフェニル)エタノール

【0059】融点: 94~101°C (未再結晶)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1. 36 (1H, t, J=6. 0Hz), 2. 82 (2H, t, J=6. 5Hz), 3. 83 (2H, dt, J=6. 5, 6. 0Hz), 4. 69 (2H, dd, J=5. 8, 1. 5Hz), 6. 42 (1H, dt, J=16. 0, 5. 8Hz), 6. 73 (1H, d, J=16. 0Hz), 6. 92 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 16 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 20~7. 45 (5H, m)

【0060】2-[4-[(1, 3-ジオキソラン-2-イル) メトキシ]フェニル]エタノール

【0061】油状

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1. 39 (1H, brs), 2. 81 (2H, t, J=6. 5Hz), 3. 75~4. 10 (8H, m), 5. 28 (1H, t, J=4. 1Hz), 6. 89 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 14 (2H, d, J=8. 6Hz)

【0062】参考例4

2-[4-[(2-(4-ベンジルオキシフェニル)エトキシ)フェニル]エタノール
4-ヒドロキシフェネチルアルコール1. 38gをアセトン50mLに溶かし、炭酸カリウム2. 07gおよび塩化ベンジル1. 73mLを加え、加熱還流下に16時間搅拌した。冷後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、融点87~88°Cの4-ベンジルオキシフェネチルアルコール1. 42gを得た。

【0063】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:
1. 34 (1H, t, J=5. 9Hz), 2. 81 (2H, t, J=6. 5Hz), 3. 82 (2H, dt, J=6. 5, 5. 9Hz), 5. 05 (2H, s), 6. 93 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 14 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 30~7. 50 (5H, m)

【0064】4-ベンジルオキシフェネチルアルコール
1. 41gを塩化メチレン60mLに溶かし、室温搅拌下に四臭化炭素3. 06gを加えた後、トリフェニルホスフィン1. 94gを5分間かけて加え、1時間反応させた。反応液を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、融点65~67°Cのベンジル=4-(2-プロモエチル)フェニル=エーテル1. 71gを得た。

【0065】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:
3. 10 (2H, t, J=7. 6Hz), 3. 53 (2H, t, J=7. 6Hz), 5. 05 (2H, s), 6. 93 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 13 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 30~7. 50 (5

H, m)

【0066】ベンジル=4-(2-プロモエチル)フェニル=エーテル874mgをアセトン15mLに溶かし、室温搅拌下に炭酸カリウム415mgおよび4-ヒドロキシフェネチルアルコール276mgを加え、16時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮し、残留物をN,N-ジメチルホルムアミド15mLに溶かし、120°C搅拌下に12時間反応させた。冷後、反応液を減圧下に濃縮し、残留物をアミノプロピル化シリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、アモルファスの2-[4-[(2-(4-ベンジルオキシフェニル)エトキシ)フェニル]エタノール310mgを得た。

【0067】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:
1. 32 (1H, t, J=6. 0Hz), 2. 80 (2H, t, J=6. 5Hz), 3. 03 (2H, t, J=7. 1Hz), 3. 82 (2H, dt, J=6. 5, 6. 0Hz), 4. 12 (2H, t, J=7. 1Hz), 5. 05 (2H, s), 6. 85 (2H, d, J=8. 6Hz), 6. 93 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 12 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 19 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 30~7. 50 (5H, m)

【0068】参考例5

p-トルエンスルホン酸2-[4-(2-ベンジルオキシエトキシ)フェニル]エチル
2-[4-[(2-(4-ベンジルオキシフェニル)エトキシ)フェニル]エタノール3. 86gを塩化メチレン70mLに溶かし、氷冷搅拌下にトリエチルアミン6. 0mLおよびp-トルエンスルホニルクロリド3. 00gを加え、室温下に1. 5時間反応させた。反応液を1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製し、融点44~46°Cのp-トルエンスルホン酸2-[4-(2-ベンジルオキシエトキシ)フェニル]エチル5. 04gを得た。

【0069】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:
2. 42 (3H, s), 2. 89 (2H, t, J=7. 1Hz), 3. 80~3. 90 (2H, m), 4. 05~4. 25 (4H, m), 4. 63 (2H, s), 6. 80 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 01 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 25~7. 40 (7H, m), 7. 69 (2H, d, J=8. 3Hz)

【0070】参考例6

2-[4-[(2-(4-ベンジルオキシフェニル)エトキシ)フェニル]エタノールの代わりに対応する化合物を用いて、参考例5と同様の方法により下記の化合物を得た。

【0071】p-トルエンスルホン酸2-[3-(5-

ベンジルオキシベンチルオキシ)フェニル]エチル

【0072】油状

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1. 50-1. 85 (6H, m), 2. 42 (3H, s), 2. 91 (2H, t, J=7. 1Hz), 3. 50 (2H, t, J=6. 5Hz), 3. 90 (2H, t, J=6. 5Hz), 4. 20 (2H, t, J=7. 1Hz), 4. 51 (2H, s), 6. 60-6. 80 (3H, m), 7. 14 (1H, t, J=7. 9Hz), 7. 25-7. 40 (7H, m), 7. 69 (2H, d, J=8. 5Hz)

【0073】p-トルエンスルホン酸2-[3-(4-ベンジルオキシブロキシ)フェニル]エチル

【0074】油状

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1. 70-1. 95 (4H, m), 2. 42 (3H, s), 2. 91 (2H, t, J=7. 1Hz), 3. 55 (2H, t, J=6. 2Hz), 3. 92 (2H, t, J=6. 2Hz), 4. 19 (2H, t, J=7. 1Hz), 4. 52 (2H, s), 6. 62 (1H, br s), 6. 68 (1H, d, J=7. 7Hz), 6. 73 (1H, d, J=8. 1, 1. 9Hz), 7. 14 (1H, d, J=8. 1, 7. 7Hz), 7. 20-7. 40 (7H, m), 7. 69 (2H, d, J=8. 3Hz)

【0075】p-トルエンスルホン酸2-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]エチル

【0076】油状

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2. 43 (3H, s), 2. 89 (2H, t, J=7. 1Hz), 3. 45 (3H, s), 3. 70-3. 80 (2H, m), 4. 05-4. 15 (2H, m), 4. 16 (2H, t, J=7. 1Hz), 6. 81 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 01 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 28 (2H, d, J=8. 2Hz), 7. 69 (2H, d, J=8. 2Hz)

【0077】p-トルエンスルホン酸2-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]エチル

【0078】油状

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1. 24 (3H, t, J=7. 0Hz), 2. 43 (3H, s), 2. 88 (2H, t, J=7. 1Hz), 3. 60 (2H, q, J=7. 0Hz), 3. 70-3. 85 (2H, m), 4. 09 (2H, t, J=4. 9Hz), 4. 16 (2H, t, J=7. 1Hz), 6. 80 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 01 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 28 (2H, d, J=8. 1Hz), 7. 69 (2H, d, J=8. 1Hz)

【0079】p-トルエンスルホン酸2-[4-[(1, 3-ジオキソラン-2-イル)メトキシ]フェニル]エチル

【0080】アモルファス

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2. 43 (3H, s), 2. 89 (2H, t, J=7. 1Hz), 3. 90-4. 20 (8H, m), 5. 28 (1H, t, J=4. 0Hz), 6. 82 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 01 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 25-7. 30 (2H, m), 7. 69 (2H, d, J=8. 3Hz)

【0081】p-トルエンスルホン酸2-[4-(2-(4-ベンジルオキシフェニル)エトキシ)フェニル]エチル

【0082】油状

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2. 41 (3H, s), 2. 88 (2H, t, J=7. 1Hz), 3. 02 (2H, t, J=7. 1Hz), 4. 10 (2H, t, J=7. 1Hz), 4. 16 (2H, t, J=7. 1Hz), 5. 05 (2H, s), 6. 77 (2H, d, J=8. 7Hz), 6. 93 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 00 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 19 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 25-7. 45 (7H, m), 7. 69 (2H, d, J=8. 4Hz)

【0083】(E)-p-トルエンスルホン酸2-(4-シンナミルオキシフェニル)エチル

【0084】融点: 121~124°C (未再結晶)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2. 43 (3H, s), 2. 90 (2H, t, J=7. 1Hz), 4. 17 (2H, t, J=7. 1Hz), 4. 67 (2H, dd, J=5. 8, 1. 5Hz), 6. 41 (1H, dt, J=16. 0, 5. 8Hz), 6. 73 (1H, d, J=16. 0Hz), 6. 84 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 03 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 20-7. 45 (7H, m), 7. 70 (2H, d, J=8. 3Hz)

【0085】実施例1

(1R, 2S)-2-[(2-[4-(2-ベンジルオキシエトキシ)フェニル]エチル)アミノ]-1-(4-ヒドロキシドロキシ-2-メチルフェニル)プロパン-1-オール

(1R, 2S)-2-アミノ-1-(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)プロパン-1-オール1. 48gおよび10%パラジウム炭素150mgをエタノール28mlに懸濁し、室温、水素雰囲気下に1. 5時間搅拌した。触媒をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮後、残留物をN, N-ジメチルホルムアミド25mlに溶かし、室温搅拌下にp-トルエンスルホン酸2-[4-(2-ベンジルオキシエトキシ)フェニル]エチル1. 11gのN, N-ジメチルホルムアミド15ml溶液を加え、90°Cで3時間反応させた。冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで

乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/メタノール=30/1)で精製し、油状の(1R, 2S)-2-[(2-[(4-(2-ベンジルオキシエトキシ)フェニル]エチル)アミノ]-1-(4-ヒドロキシドロキシー-2-メチルフェニル)プロパン-1-オール352mgを得た。

【0086】IR(neat): 3401, 3338cm⁻¹

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 0.99(3H, d, J=6.3Hz), 2.18(3H, s), 2.60-2.85(4H, m), 2.90-3.05(1H, m), 3.80-3.90(2H, m), 4.10-4.20(2H, m), 4.65-4.75(3H, m), 6.46(1H, d, J=2.6Hz), 6.51(1H, dd, J=8.4, 2.6Hz), 6.76(2H, d, J=8.6Hz), 6.99(2H, d, J=8.6Hz), 7.10(1H, d, J=8.4Hz), 7.25-7.45(5H, m)

比旋光度: [α]_D²⁵ = -46.9° (c = 1.00, MeOH)

【0087】実施例2

p-トルエンスルホン酸2-[(4-(2-ベンジルオキシエトキシ)フェニル]エチルの代わりに対応する化合物を用いて、実施例1と同様の方法により下記の化合物を得た。

【0088】(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシー-2-メチルフェニル)-2-[(2-[(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]エチル)アミノ]プロパン-1-オール

【0089】アモルファス

IR(film): 3289cm⁻¹

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.03(3H, d, J=6.3Hz), 2.19(3H, s), 2.60-2.85(4H, m), 2.95-3.10(1H, m), 3.51(3H, s), 3.80-3.90(2H, m), 4.10-4.20(2H, m), 4.66(1H, d, J=6.2Hz), 6.45(1H, d, J=2.6Hz), 6.50(1H, dd, J=8.4, 2.6Hz), 6.74(2H, d, J=8.6Hz), 6.97(2H, d, J=8.6Hz), 7.07(1H, d, J=8.4Hz)

比旋光度: [α]_D³⁰ = -18.2° (c = 0.57, AcOH)

【0090】(1R, 2S)-2-[(2-[(4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]エチル)アミノ]-1-(4-ヒドロキシー-2-メチルフェニル)プロパン-1-オール

【0091】アモルファス

IR(film): 3284cm⁻¹

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.07(3H, d, J=6.2Hz), 1.30(3H, t, J=7.0Hz), 2.18(3H, s), 2.55-2.85(4H, m), 2.95-3.05(1H, m), 3.69(2H, q, J=7.0Hz), 3.80-3.95(2H, m), 4.05-4.20(2H, m), 4.61(1H, d, J=6.6Hz), 6.44(1H, d, J=2.5Hz), 6.48(1H, d, J=8.4, 2.5Hz), 6.72(2H, d, J=8.6), 6.94(2H, d, J=8.6Hz), 7.02(1H, d, J=8.4Hz)

比旋光度: [α]_D³⁰ = -18.9° (c = 0.53, AcOH)

【0092】(1R, 2S)-2-[(2-[(4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)メトキシ)フェニル]エチル)アミノ]-1-(4-ヒドロキシー-2-メチルフェニル)プロパン-1-オール

【0093】アモルファス

IR(film): 3402cm⁻¹

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 0.84(3H, d, J=6.3Hz), 1.33(1H, br), 2.16(3H, s), 2.45-2.80(5H, m), 3.80-4.05(6H, m), 4.64(1H, br s), 4.74(1H, br s), 5.17(1H, t, J=3.9Hz), 6.48(1H, s), 6.54(1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 6.82(2H, d, J=8.4Hz), 7.05(2H, d, J=8.4Hz), 7.16(1H, d, J=8.3Hz), 9.06(1H, br s)

比旋光度: [α]_D²⁵ = +8.6° (c = 1.06, THF)

【0094】(1R, 2S)-(E)-2-[(2-(4-シンナミルオキシフェニル)エチル)アミノ]-1-(4-ヒドロキシー-2-メチルフェニル)プロパン-1-オール

【0095】融点: 182~193°C(未再結晶)

IR(KBr): 3395, 3322cm⁻¹

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 0.99(3H, d, J=6.6Hz), 2.20(3H, s), 2.90-3.05(2H, m), 3.10-3.35(3H, m), 4.71(2H, d, J=5.8Hz), 5.21(1H, br s), 5.85(1H, d, J=3.6Hz), 6.50(1H, dt, J=16.0, 5.8Hz), 6.55(1H, d, J=2.5Hz), 6.63(1H, dd, J=8.4, 2.5Hz), 6.76(1H, d, J=16.0Hz), 6.97(2H, d, J=8.6Hz), 7.15-7.30(4H, m), 7.35(2H, t, J=

7.4 Hz), 7.45-7.50 (2H, m), 8.70 (1H, br), 8.88 (1H, br), 9.26 (1H, s)

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -8.7^\circ$ (c = 1.00, MeOH)

【0096】実施例3

4-[3-[2-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]ブタン-1-オール塩酸塩
(1R, 2S)-2-アミノ-1-(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)プロパン-1-オール518mgおよびp-トルエンスルホン酸2-[3-(4-ベンジルオキシブトキシ)フェニル]エチル434mgをN, N-ジメチルホルムアミド2.87mLに落かし、75°C攪拌下に3時間反応させた。反応液を減圧下に濃縮後、残留物をアミノプロピル化シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製した。得られたアモルファス500mgおよび10%バラジウム炭素50mgを酢酸10mLに懸濁し、室温、水素雰囲気下に12時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮後、残留物をアミノプロピル化シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/メタノール=15/1)で精製した。得られたアモルファスを酢酸エチル5.0mLに落かし、室温攪拌下に飽和塩化水素ジエチルエーテル溶液を白色沈殿物が生じなくなるまで加えた後、析出物をろ取り、融点138~141°Cの4-[3-[2-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]ブタン-1-オール塩酸塩170mgを得た。

【0097】IR (KBr) : 3388, 2458 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.99 (3H, d, J=6.6Hz), 1.50-1.80 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.90-3.50 (7H, m), 3.96 (2H, t, J=6.5Hz), 4.46 (1H, t, J=5.1Hz), 5.17 (1H, br s), 5.85 (1H, br s), 6.50-6.70 (2H, m), 6.80-6.90 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 8.65 (2H, br), 9.29 (1H, s)

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -2.0^\circ$ (c = 1.00, MeOH)

【0098】実施例4

p-トルエンスルホン酸2-[3-(4-ベンジルオキシブトキシ)フェニル]エチルの代わりに対応する化合物を用いて、実施例3と同様の方法により下記の化合物を得た。

【0099】5-[3-[2-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]ペンタン-1-オール

【0100】アモルファス

IR (film) : 3388 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.80-1.00 (4H, m), 1.50-1.90 (6H, m), 2.23 (3H, s), 2.70-3.10 (5H, m), 3.35 (1H, br s), 3.71 (2H, t, J=6.2Hz), 3.96 (2H, t, J=6.3Hz), 4.87 (1H, d, J=3.8Hz), 6.55-6.85 (5H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.01 (2H, d, J=8.4Hz)

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -13.0^\circ$ (c = 1.38, AcOH)

【0101】(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-2-[2-[4-(2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルオキシ)フェニル]エチル]アミノ]プロパン-1-オール塩酸塩

【0102】アモルファス

IR (KBr) : 3401 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.99 (3H, d, J=6.7Hz), 2.20 (3H, s), 2.80-3.00 (4H, m), 3.10-3.40 (3H, m), 4.08 (2H, t, J=7.0Hz), 5.10-5.25 (1H, m), 5.80-5.90 (1H, m), 6.55 (1H, d, J=2.4Hz), 6.63 (1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 6.69 (2H, d, J=8.5Hz), 6.89 (2H, d, J=8.6Hz), 7.09 (2H, d, J=8.5Hz), 7.18 (2H, d, J=8.4Hz), 8.50-8.85 (2H, m), 9.19 (1H, d, J=1.8Hz), 9.26 (1H, s)

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -11.3^\circ$ (c = 1.00, MeOH)

【0103】試験例1

摘出妊娠子宮自動運動に対する薬物の作用

SD系妊娠ラット(妊娠21日目)の子宮を摘出し、胎盤付着部を避けて縦走筋方向に幅約5mm、長さ約15mmの標本を作成し、Magnus法に準じて実験を行った。標本は37°Cで95%の酸素と5%の炭酸ガスの混合ガスを通氣したLocke-Ringer液中に懸垂し1gの付加をかけた。子宮自動運動は圧トランステューサーを介して等尺性に導出し、レクチグラム上に記録した。薬効評価は、薬物の添加前5分間の子宮収縮高の和と薬物の添加後5分間の子宮収縮高の和とを比較

し、50%抑制する薬物濃度をEC₅₀値として評価した。

【0104】試験例2

摘出心房の心収縮力に対する薬物の作用

SD系雄性ラット（体重350～400g）の心房を摘

出し、Magnus法に準じて実験を行った。標本は37℃で95%の酸素と5%の炭酸ガスの混合ガスを通気したKrebs-Henseleit液中に懸垂し1gの付加をかけた。心収縮力は圧トランステューザーを通して等尺性に導出し、レクチグラム上に記録した。

フロントページの続き

(51) Int.CI.⁶

C07D 319/06

521/00

// C07M 7:00

識別記号

FI

C07D 319/06

521/00

(72) 発明者 田中 信之

長野県松本市笠賀6083-1

(72) 発明者 小林 広明

長野県松本市寿北7-1-9

(72) 発明者 菊池 健

長野県松本市野溝木工1-2-34キッセイ

第二青友寮

(72) 発明者 村仲 秀幸

長野県南安曇郡穂高町大字柏原4509キッセイ

第三青友寮